



TITLE:

海馬θリズムと記憶・学習処理過程

AUTHOR(S):

夏目, 季代久; 米谷, 快男児

---

CITATION:

夏目, 季代久 ...[et al]. 海馬θリズムと記憶・学習処理過程. 物性研究  
1998, 69(6): 794-809

ISSUE DATE:

1998-03-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/96257>

RIGHT:

## 海馬 $\theta$ リズムと記憶・学習処理過程<sup>\*</sup>)

夏目季代久<sup>\*</sup>、米谷快男児

九州工業大学情報工学部生物化学システム工学科

(1998 年 1 月 6 日受理)

### 「はじめに」

海馬  $\theta$  リズムは 3-12Hz の振動脳波であり、脳内海馬で観測される(1)。その発生には、中隔から海馬へ入力しているアセチルコリン作動性神経の活動が重要である。つまり、コリン作動性神経が活性化すると海馬にアセチルコリンが放出され、海馬  $\theta$  リズムが発生するわけである。 $\theta$  リズムは常に出現するわけではなくラットの前に天敵がいてラットがじっと身構えている時(2)、何も動かないで周りの様子を伺っている時に出現する(1)。ラットの内部の状態(ここでは  $\theta$  リズム出現状態)に依存して出現するリズムである。

ところで、ラットを部屋の中に入れると、ラットは部屋内の物体の配置を学習する事が出来る(3)。この学習はラットの空間学習と呼ばれているが、脳波  $\theta$  リズムを阻害すると空間学習の学習効率が減少する事が報告されている(4)。また空間学習をしている間、脳波  $\theta$  リズムの発生が報告されている(5)ので、近年、Singer ら(6)の  $\beta$  波と並んで非常に注目されている脳波である。記憶学習過程の神経生理学的な基礎過程に神経シナプスの長期増強現象(LTP)が関与している。LTP とはシナプス前神経に 100Hz の高頻度刺激や  $\theta$  バースト刺激(4、5 発の 100Hz 高頻度を 5Hz 毎に与える刺激)を与えると長期間神経シナプスの導通が良くなる現象の事を言う。実際には高頻度刺激によるシナプス後電位(EPSP)、集合シナプス後電位(pEPSP)の変化として観測される。最近、Lisman らにより、 $\theta$  リズムの positive peak で 4、5 発の高頻度刺激を与えた場合、LTP が誘導されるが、negative peak で同様の刺激を与えると長期抑圧(LTD)が誘導される結果が報告され(7)、 $\theta$  リズムと入力刺激との位相関係が重要であると示唆されている。

始めの所に述べたように  $\theta$  リズムは、ラットの内部の状態に依存して出現するリズムである。また  $\theta$  リズムは脳内の大部分の場所で観測されるので、私たちは  $\theta$  リズム出現状態と  $\theta$  リズム非出現状態とは脳神経回路網の性質に違いがあるのでは無いかと考えている。本論文では  $\theta$  リズム発生の神経シナプス LTP に対する影響を調べた結果について報告する。

### 「実験方法」

400—500  $\mu$ m のモルモット海馬スライスを作成し電気生理実験を行った。図 1 に示すように、内嗅領皮質からの神経繊維を刺激(テスト刺激)し、その繊維が入力している海馬歯状回(DG)から集合興奮性シナプス後電位(pEPSP)及び集合スパイク(P

<sup>\*</sup> 〒820 福岡県飯塚市川津 680—4、e-mail: natume@bse.kyutech.ac.jp

<sup>\*</sup>) 本稿は、編集部の方から特にお願ひして執筆していただいた記事である。

S) を記録した。LTP は、100 Hz、1 秒間のテタヌス刺激により誘導した。LTP 生成は pEPSP の傾き変化によって評価した。テスト刺激、及びテタヌス刺激の刺激強度は同様の刺激強度で行った。

海馬スライスにおける  $\theta$  リズムは、スライスにアセチルコリン様薬物であるカルバコールを投与する事によって誘導した。 $\theta$  リズムは、上記シナプス電位を測定した電極と同様の電極を用いて測定した。

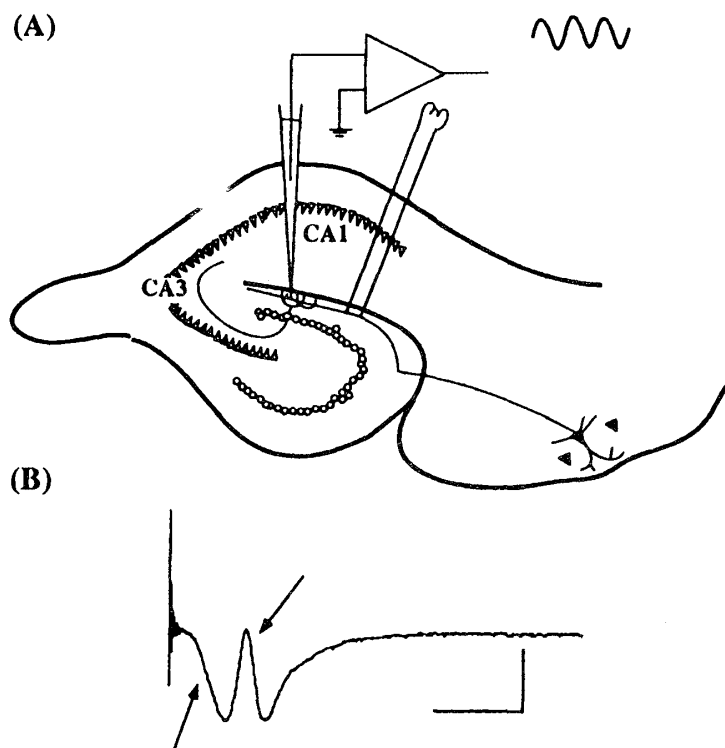


図 1 : モルモット海馬スライス電極配置図(A)と記録電位(B)

細胞外記録電極(RE)はシナプス後電位とカルバコール誘導リズム活動を測定する為に配置した(A)。(B)のスケールは、4 msec, 2mV で上方が正である。

## 「結果」

### 1) カルバコールによるリズム誘導

カルバコール濃度  $10 \mu\text{M}$  では、周波数  $0.30 \pm 0.08 \text{ Hz}$  (mean  $\pm$  S.E)、振幅  $0.30 \pm 0.05 \text{ mV}$  の不規則波形が観測された。 $50 \mu\text{M}$  カルバコールは  $\theta$  リズムを誘導した。平均周波数が  $5.91 \pm 0.75 \text{ Hz}$ 、振幅が  $0.095 \pm 0.019 \text{ mV}$  であった。 $\theta$  リズムは連続的に誘導されるのではなくて、持続時間約 6 秒で、20—30 秒毎にバースト的に誘導された。また  $100 \mu\text{M}$  でも同様の  $\theta$  リズムが観測された。さらにカルバコールの濃度を上げると、今度は振幅が小さい不規則波形が出現した(平均周波数、平均振幅は、それぞれ  $1.26 \pm 0.12 \text{ Hz}$ ,  $0.114 \pm 0.003 \text{ mV}$ ) (8)。ここで覚えておいて頂きたいのは、 $\theta$  リズム出現のためにカルバコールの最適濃度が存在する事である。

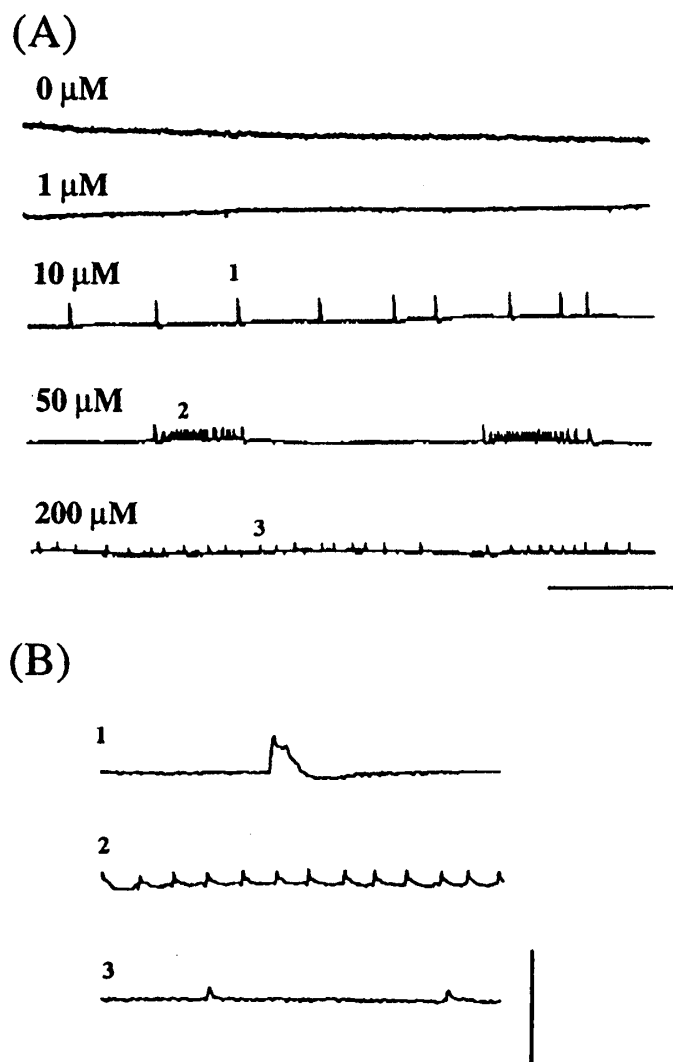


図2：海馬DG領域において異なるカルバコール濃度で誘導されるリズム活動  
(A)に示した数字はカルバコールの濃度である。(B)に示したリズム波形は(A)よりも早い時間スケールで示している。スケールは、(A)10秒、1mV、(B)0.5 sec、1mV(正が上方向)である。

## 2) カルバコールのpEPSPに及ぼす影響

図3に示すように、10  $\mu\text{M}$ 以上のカルバコールの投与によりpEPSPの傾きは減少した。傾き減少の濃度依存性を見ると10  $\mu\text{M}$ 以上では有意な違いは観察されなかった(8)。

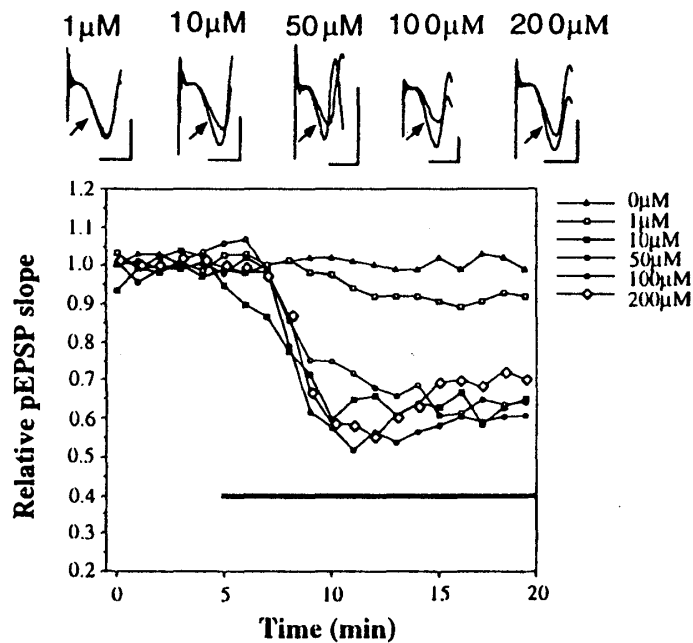


図3：カルバコールのpEPSPに及ぼす影響

図中、バーの箇所ではカルバコールを投与している。縦軸の相対pEPSP傾きはカルバコール投与前の傾きに対する投与後の定常傾きの比である。挿入図は、2分、15分でのシナプス電位である。挿入図のスケールは、1 msec、2 mVである。

### 3) カルバコールのLTPに及ぼす影響

図4に示すように、カルバコール灌流下、テタヌス刺激によりLTPを誘導するとカルバコール濃度50—100  $\mu$ Mの時、有意にLTPが増強された。この結果は統計的にも有意な結果であった。

### 4) $\theta$ リズムのLTPに及ぼす影響

(3)の結果は $\theta$ リズムがLTPを増強させる事を示唆する結果であった。この事をさらに確実にするために、海馬スライスの $\theta$ リズムは、バースト的に誘導される性質を用いて、テタヌス刺激を $\theta$ リズムの中、及び $\theta$ リズムの外で行った結果を比較した。その結果、 $\theta$ リズム中に誘導されたLTPは、 $\theta$ リズム外で誘導されたLTPに比べ有意に増強されていた。また、 $\theta$ リズム外で誘導されたLTPは、カルバコールを加えない時のLTPに比べて増強していた。

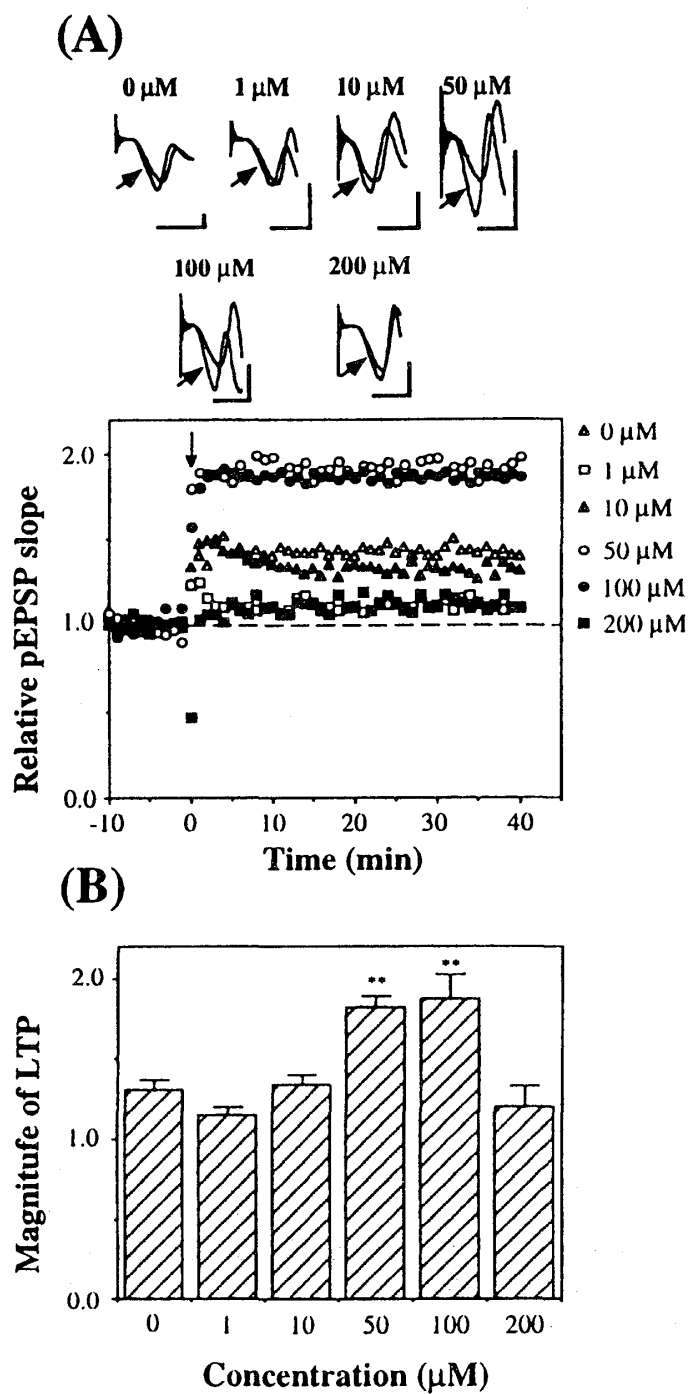


図4：カルバコールの LTP に対する影響

異なるカルバコール濃度で誘導される LTP の例(A)。矢印はテタヌス刺激。挿入図は、-5、30分での pEPSP を示す。挿入図のスケールは 1 msec、2 mV。(B) カラムとバーは LTP 振幅平均値と標準平均誤差を示す。\*\*は 1 % 有意を示す。

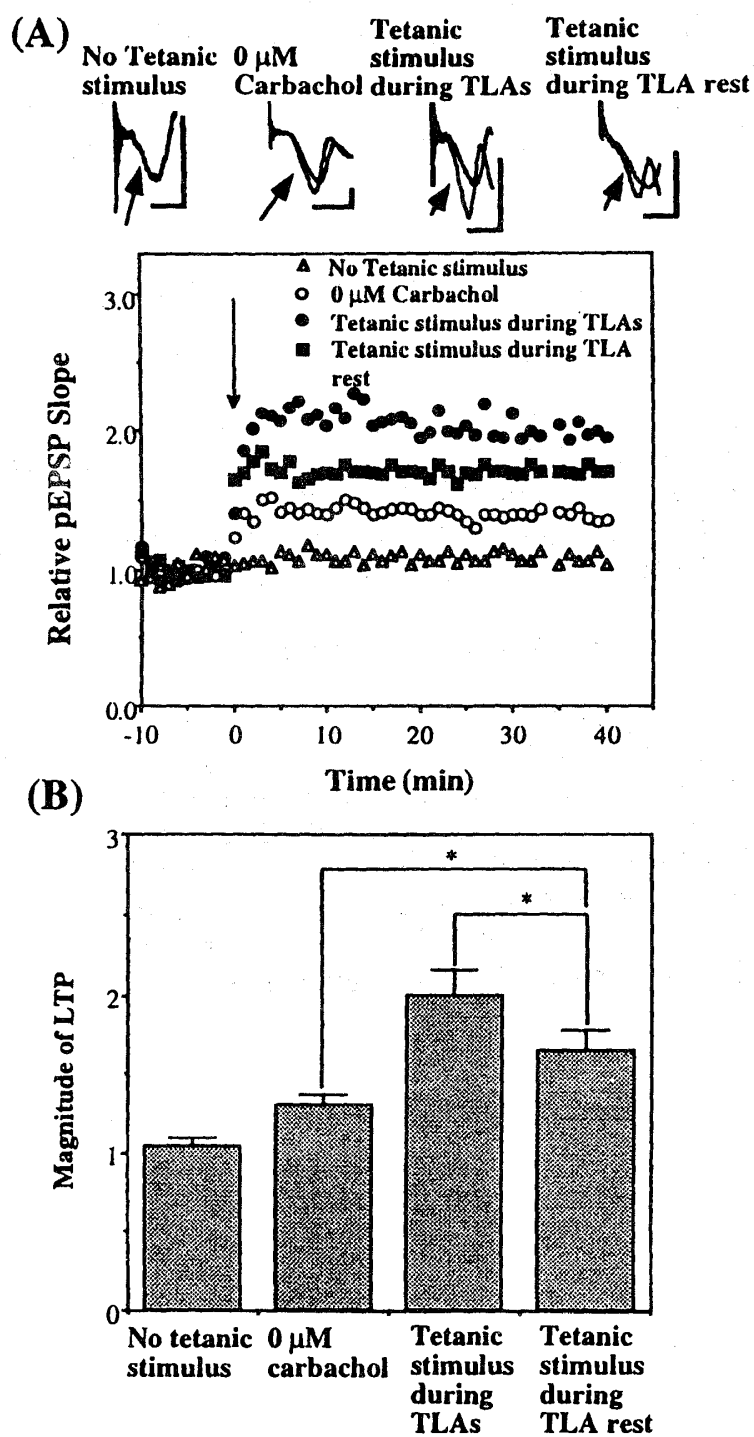


図5： $\theta$  リズムの LTP に対する効果

(図5の説明)

(A)相対 pEPSP 傾きの時間変化。"No tetanic stimulus"とはθリズムの出現時、テタヌス刺激を行わなかった時の変化。"Tetanic stimulus during TLA", "Tetanic stimulus during TLA rest"は、それぞれ、θリズム中、θリズム外でテタヌス刺激を行った時に誘導される LTP である。TLA とはスライスで誘導されるθリズム(theta-like activity)の事である。(B)テタヌス刺激後の平均 LTP 振幅。\*は、5% 有意である。

以上の結果より、θリズム中には、LTP 増強が観測される事が明らかになった。

#### 5) 海馬歯状回におけるペアーパルス刺激実験

次に、θリズム中の LTP の増強機構について、海馬歯状回の抑制性神経の関与を調べてみた。実際には、ペアーパルス刺激法を用いた。ペアーパルス刺激法とは、同じ刺激条件の2つの刺激をあるインターバルで刺激する方法である。この方法を上記貫通繊維に適用し、インターバルを変えた時に、2発目のPS振幅(テストPS振幅)が1発目のそれ(コンデイショニングPS振幅)に比べ、どの様に変化したかを図6に示す。ここで、ペアーパルスインデックス (PPI) とは、

$$(PPI) = (\text{テストPS振幅}) / (\text{コンデイショニングPS振幅})$$

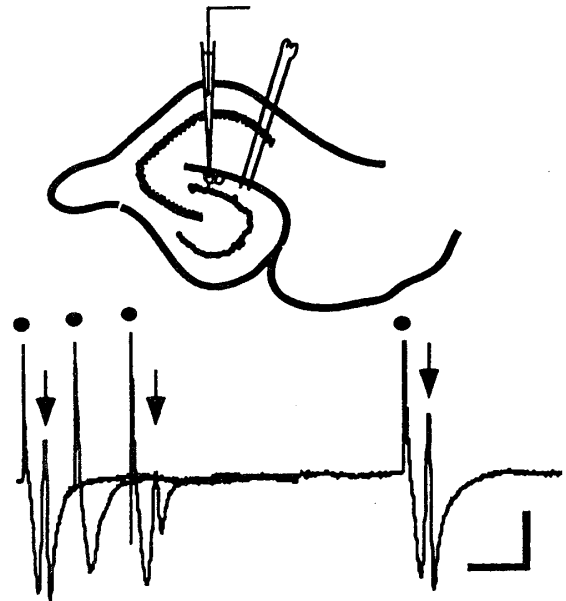
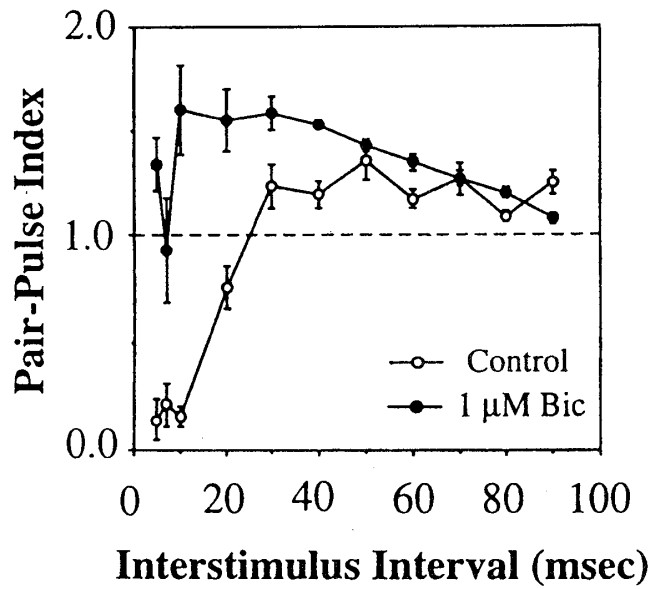
と定義する。

インターバルが30 msec 以下ではPPIが1より小さいので、コンデイショニングPS振幅はテストPS振幅に比べ抑制されていた。このペアーパルス抑制は、抑制性伝達物質であるGABAのレセプターの阻害剤であるビキュキュリンを投与すると消失した。またペアーパルス抑制は歯状回のみスライスにおいても観察された。以上の事から、ペアーパルス抑制には海馬歯状回の抑制性神経が関与すると考えられる。解剖学的知見を考慮すると、図7に示すようなフィードバック抑制に関与している IC1、またはフィードフォワード抑制に関与する IC2 がペアーパルス抑制に関与していると考えられる。

以後のペアーパルス実験には10 msec インターバルを使用する。



(A) Intact slice



(B) Dentate minislice

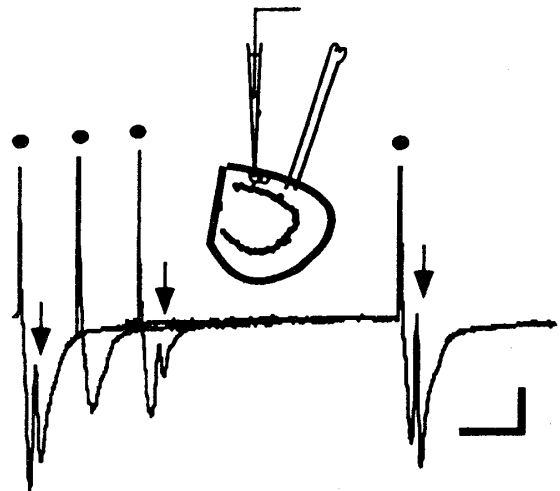
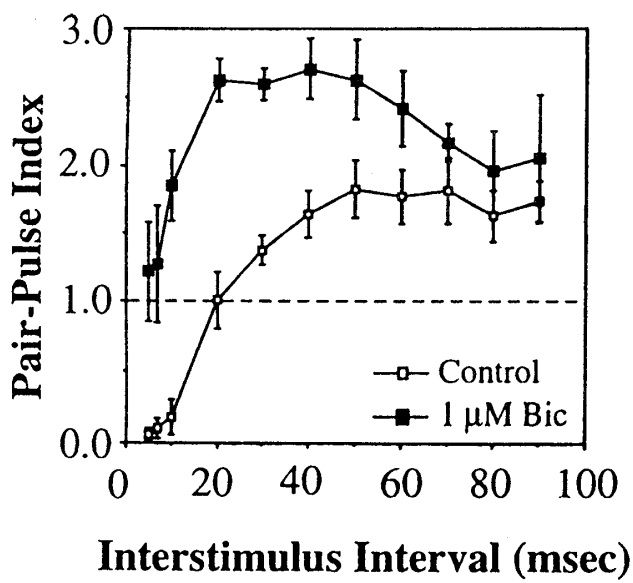


図6：海馬スライスと DG スライスのペアーパルス応答

(図 6 の説明)

A.海馬スライスにおけるペアーパルス応答。B. 刺激インターバルが20 msec 以下の時、DG において、PPD が観察された。ビキュキュリンは、海馬スライス、DG スライスにおける PPD を抑制した。A、B におけるエラーバーは標準平均誤差を示す。右の挿入図は刺激インターバル10、20、70 msec の時のトレースである。各々のトレース、一番左の信号は、条件刺激に対する応答である。黒丸は、刺激のアーチファクトである。矢印は PS を示す。

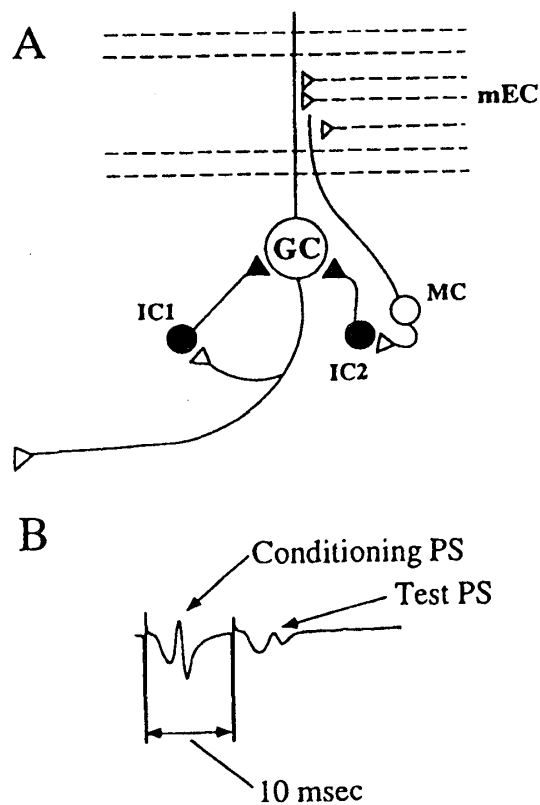


図 7 : 海馬歯状回の局所回路

(A)歯状回顆粒細胞(GC)の活動を抑制する抑制性細胞の抑制効果の大きさを調べる為に、ペアーパルス刺激実験を行った。Medial perforant path(mEC)を連続した10ミリ秒インターバルの2つの刺激を加えると、コンデイショニング刺激によって、IC1とIC2が活動し、GCに抑制性シナプス後電位(IPSP)が生じる。その結果、テストPSが抑制される(B)。カルバコールやTLAは、これらの抑制性神経の効果を調節する。MC ; mossy cell

6) カルバコールのペアーパルス抑制に対する影響

コントロール条件下、ペアーパルス抑制によって、テストPSは抑制されていたが、 $50\ \mu\text{M}$ のカルバコールを投与するとテストPSが出現した。さらにアセチルコリンレセプター阻害剤のアトロピンを投与するとテストPSは抑制された(図8)。

カルバコール投与中、ビキュキュリンを投与すると、図9に示す様に、PPIは濃度依存的に増加した。

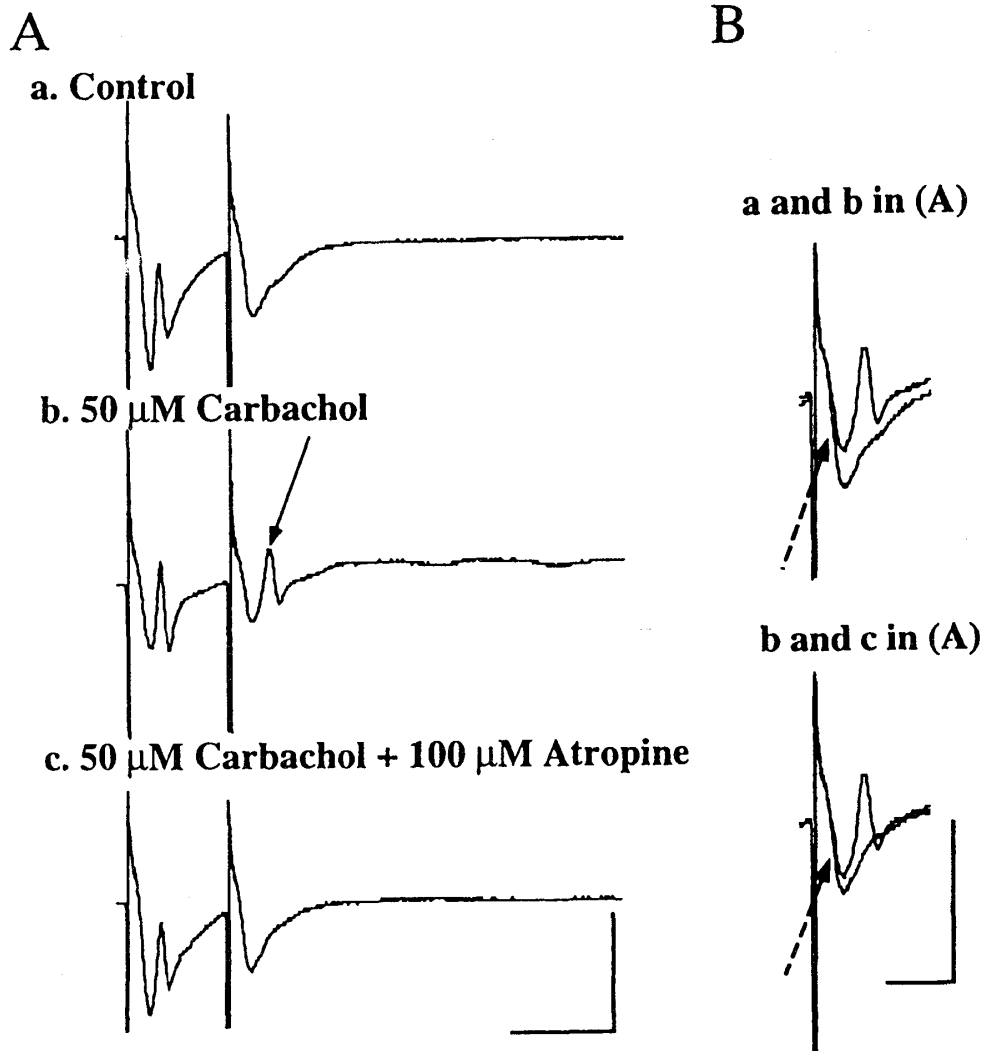


図8：カルバコール投与のPPDに対する影響

ペアーパルス反応のトレースを示す(A)。B。Aにおけるテスト pEPSP(破線の矢印)。Aのbは、カルバコール投与後でTLAが誘導される前に観察されたトレースである。カルバコール投与により、コンディショニング pEPSP傾きとコンディショニング PS振幅は投与前より減少した。刺激強度は、3つの条件下、コンディショニング PS振幅がほぼ同じになるように設定した。Aの矢印は、テストPSを示す。スケールは10 msec、4 mV(A)、5 msec、4 mV(B)。

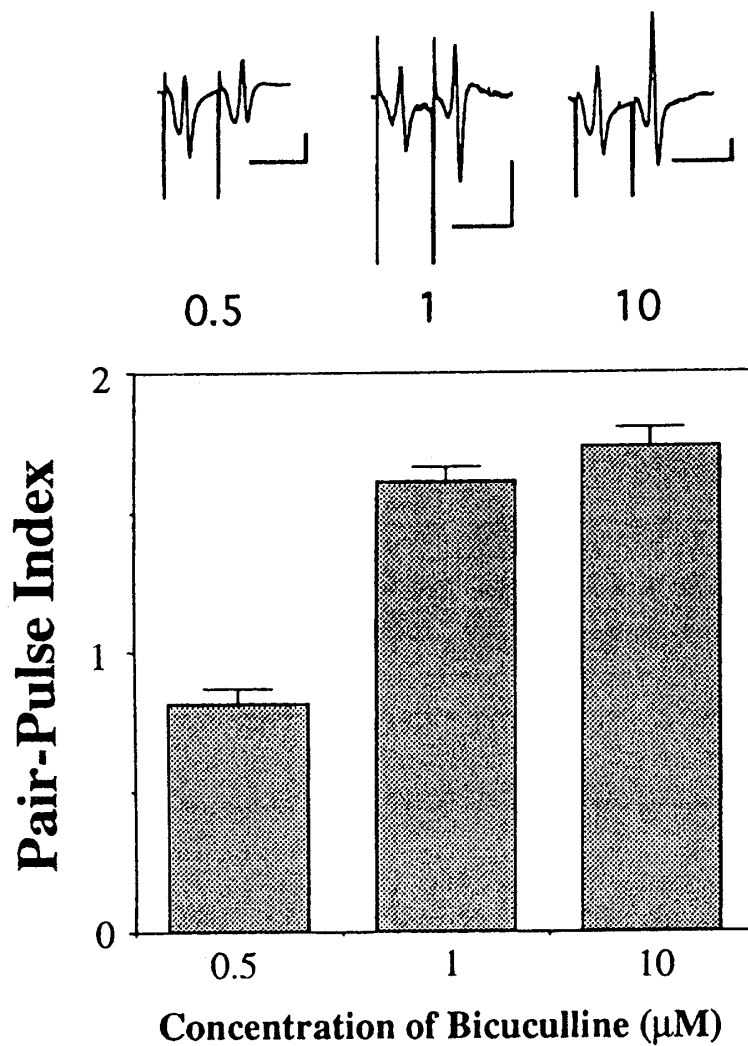


図9：カルバコール投与下のビキュキュリンのPPIに対する影響  
ビキュキュリン投与10—15分後の定常平均PPIを示す。カラムとバーは  
平均値と標準平均誤差を示す。挿入図は、ペーパーパルス応答、スケールは10 msec、  
1 mVである。

#### 7) $\theta$ リズム中におけるペーパーパルス抑制

$\theta$  リズム内外におけるPPIを測定すると、図10に示すように $\theta$  リズム中では、 $\theta$  リズム外に比べて有意に、PPIは大きな値を示した。その時のテストpEPSPの傾きは、両条件下で変化は無かった(図11)。

さらに、この条件下ビキュキュリンを投与すると、 $\theta$  リズム中のPPIは、ほとんど変化しないが、 $\theta$  リズム外のPPIは次第に上昇し、 $\theta$  リズム中のPPIとほぼ同程度にな

った。そのPPI上昇は、主にテストPS振幅の上昇が原因であった(9)。

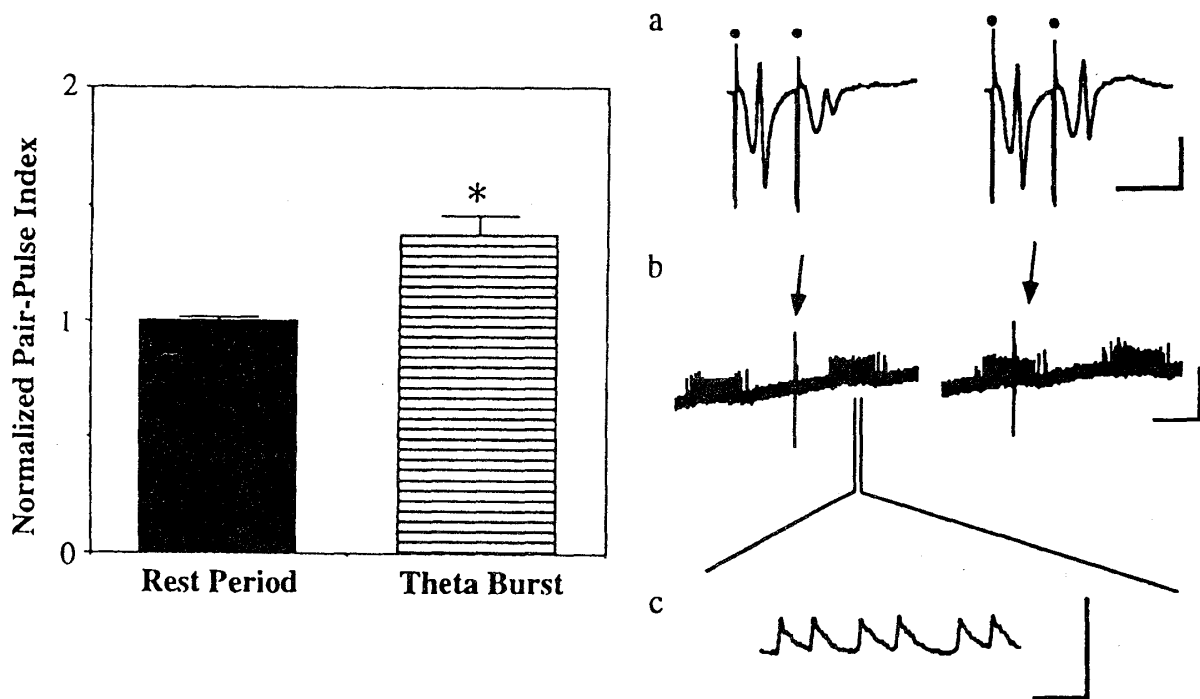


図10：θリズム中(Theta Burst)とθリズム外(Rest Period)でのPPI  
θリズム中のPPIは、TLA外に比べて有意に大きくなっている。図中、縦軸はθリズム外でのPPI値で規格化した値である。カラムとバーは平均と標準平均誤差を示している。右挿入図は、上から、ペアーパルス応答(a)、DG分子層でのθリズム(b,c)を示す。a,bでの左側はθリズム外での結果を、右側はθリズム内での結果を示す。スケールバーは、各々、10msec、2mV(a)、10sec、1mV(b)、200msec、1mV(c)を示す。

以上、(5)－(7)の結果より、θリズム中、歯状回抑制性神経は抑制されている事が明らかになった。

### 「考察」

#### 1)海馬θリズムの発生機構について

薬物学的研究から、θリズムの発生には、中隔のコリン作動性神経の活性化が必要である事が明らかにされている(1)。中隔内でθリズム周波数で発火する細胞が見つかったので、以前は、海馬θリズムは、中隔のθリズム細胞の海馬へのシナプス入力を反映していると考えられていた(10)。その後、海馬への投射部位である内嗅領皮質でもθリズムで振動する細胞が見つかり、さらに内嗅領皮質でもθリズムが観察された事から、海馬θリズムは、2つの領域からのシナプス入力を反映したものであると考えられるようになった(11)。さらに、その後、それら2つの領域からの結合を切断した海馬スライスでもθ様のリズムが観察される事から、最近では、θリズムは海馬内の内在性の神経回路網で誘導できると考えられている(12)。アセチルコリンの海馬神経に対する作

用は、主に神経細胞体には脱分極の効果がある(13)ので、神経細胞の活動性増加の効果があると考えられる。しかし一方で神経終末には、その伝達物質放出抑制と言う効果がある(14)。この2つの効果は海馬内の興奮性神経、抑制性神経共に同様の効果がある。またラット海馬では、海馬 CA1、CA3、DG に $\theta$ リズムの発生源があると考えられており、モルモットでも、我々の研究により CA3 と DG に存在する事が確認された(15)。CA3 には特に興奮性細胞である錐体細胞間に相互興奮結合が存在し様々なリズム発生が観察

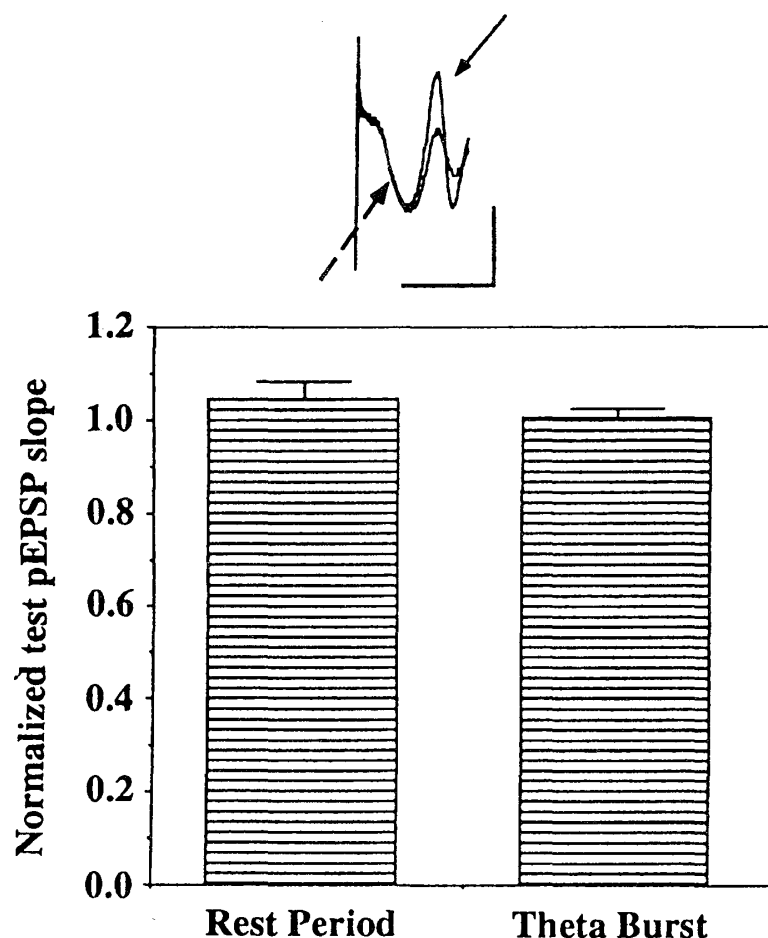


図11： $\theta$ リズムと $\theta$ リズム外におけるpEPSP傾き

カラムとバーは平均と標準平均誤差を示す。上の挿入図は、図10(a)における $\theta$ リズム中と $\theta$ リズム外での信号を重ね書きしたものである。破線の矢印はテストpEPSPを示している。スケールバーは、5msec, 2mVである。

される場所である。 $\theta$  リズムの発生には、主に相互興奮結合した錐体細胞の活動性亢進と錐体細胞にフィードバック結合している抑制性神経が主な要因と考えられる。 $\theta$  リズムの詳細な発生機構については、主に神経計算論的に研究が進んでおり、Traub らのモデル(16)によれば、海馬内、錐体細胞の活動性亢進により自己興奮的に錐体細胞集団が興奮し、その後、フィードバック結合している抑制性神経からのゆっくりした抑制(薬理的には、GABA<sub>B</sub> レセプターの活性化)により興奮が抑制され、再び錐体細胞の活動性亢進により興奮状態になり、このループの繰り返しにより  $\theta$  リズムが誘導される。

さらに実験的に、 $\theta$  リズムの発生には脱抑制が必要な事が、in vivo, in vitro の実験で明らかにされている(17、18)。

## 2)海馬 $\theta$ リズムと LTP について

結果(1)―(4)の結果より、海馬スライス  $\theta$  リズム発生中に誘導された LTP は、 $\theta$  リズム外で誘導された LTP に比べて、有意に増強された。今まで、 $\theta$  リズムと LTP の関係に関しては、入力信号と  $\theta$  リズムの位相関係との間での議論が主になされてきたが(7、19)、今回の研究により、 $\theta$  リズムの出現それ自体も LTP に有意に影響する事が明らかになった。始めに  $\theta$  リズムの出現は生物の内部状態に依存する事を述べたが、 $\theta$  リズム出現状態に生物が移行すると海馬神経回路網には、LTP が誘導されやすくなる。この  $\theta$  リズム時における LTP の増強機構には、局所回路中の脱抑制が関与する事が、(5)―(7)の結果より明らかになった。この結果は、 $\theta$  リズム発生には脱抑制が必要である事とも一致する。実際に、海馬スライスにアセチルコリン様薬物であるカルバコールを加えると抑制性神経の GABA 放出が抑制される(14)。 $\theta$  リズム発生に伴い、脱抑制が起こる事を今回明らかにしたが、 $\theta$  波の山ピークの所で刺激を与えると LTP が出現し、谷ピークで刺激を与えると LTD が誘導されるという最近の結果にも局所回路の抑制性神経の活動性変化が関与しているかもしれない。

上記結果は、抑制性神経の効果が  $\theta$  リズム出現の周期つまり数 10 秒間隔(0.3-0.5 Hz)で変化している事を示している。この抑制性神経の変化が何に起因しているか現在の所不明である。海馬内では、1 Hz 程度のでんかん様リズム(20)、40-100Hz 程度の  $\gamma$  リズム(21)、 $\theta$  リズム等各種周波数のリズムが観察されているが、0.3-0.5Hz のゆっくりしたリズムは観察されていない。グリア細胞では、その様なゆっくりした  $\text{Ca}^{2+}$  濃度リズムが観察されている(22)ので、もしかして、海馬  $\theta$  リズム出現時、グリア細胞もゆっくりと振動しており、その影響で抑制性神経の活動性なり GABA 放出の制御がなされ抑制性神経の歯状回顆粒細胞に対する抑制効果に変化しているのかも知れない。実際、グリア細胞が神経細胞の活性化を制御したり、神経伝達を制御したりしているので、可能性は多いにあると考えている。

## 3)海馬 $\theta$ リズムと記憶学習過程について

海馬切除された H. M. の症例の様に、近年、海馬は短期記憶を貯蔵し、長期記憶は新皮質の方に移行するという説が支持されている。ここでは、記憶の移行には触れず、海馬における短期記憶過程について議論する。

記憶学習の一番簡単なモデルは、認識過程における“おばあさん細胞”的なモデルであろう。“A”という物を記憶すると脳内に“A”細胞が出来、“B”を記憶すると“B”細胞が出来る。LTP という現象は、入力信号と“A”細胞、“B”細胞までの経路を通りやすくするという事に対応している。この様なモデルによれば、今回の結果は、 $\theta$  リズム中は、記憶学習が起こりやすい事を意味する事になる。しかし、認識過程の議論でなされているように、このモデルでは、population 爆発を起こしてしまう。

また、次に簡単な記憶のモデルには反響回路がある。生体海馬は左右ピーナツ

状の細長い形状をしているが、その longitudinal 方向に垂直な方向に海馬内在神経回路(DG → CA3 → CA1)は形成されており、その神経回路が longitudinal 方向に多層を形成していると考えられている。その一層、一層が反響回路を形成し記憶の貯蔵を行っていると考えられている。このモデルによれば、本論文の結果である  $\theta$  リズムによる LTP 増強の結果は、記憶形成の容易さを意味する。しかし、この反響回路説もやはり population 爆発を引き起こす。

現在、 $\theta$  リズムと記憶学習過程について、実際の神経モデルを用いたニューラルネットワークを用いた研究も盛んに行われている。

Hasselmo ら(23)は中隔から海馬へのアセチルコリン入力に着目しモデルを作っている。中隔から海馬に放出されるアセチルコリンの効果には、()でも示したような前シナプスの伝達物質放出抑制の他に興奮性細胞の脱分極(13)がある。この様な2つの効果により、神経回路網への記憶埋め込み時、記憶される神経発火パターン間の干渉が妨げられ、海馬神経回路網における想起がスムーズに行われると考えられる、実際、アルツハイマー患者では中隔から海馬へのアセチルコリン繊維の減少が観察される(24)。

O'Keefe(25)らは、 $\theta$  リズムに対する場所細胞の発火の位相が、場所受容野でのラットの移動に伴い、シフトして行く事を明らかにした。この結果を元に  $\theta$  リズムの位相にラットの位置をコーディングさせ場所細胞のモデルを作成している(26)。

私自身は、 $\theta$  リズム中は、もっとダイナミカルな記憶学習過程がおこっているのではないかと思っている。例えば、森田(27)の連想記憶海馬モデルでは、断続的に生じる海馬内  $\theta$  リズム発現時、海馬神経回路内に時々刻々変化する空間的なパターンが生成され、海馬への入力刺激との間での連合が起こる。今後、海馬におけるダイナミカルな記憶学習過程を明らかにするために、 $\theta$  リズム中、海馬スライス内に生じる時空間的なパターンを調べ、異なる入力刺激によって時空間的なパターンは、どの様に変化するか調べていきたいと考えている。

### 「結論」

海馬  $\theta$  リズム誘導のシナプス長期増強(LTP)への影響をモルモット海馬スライスを用いて調べた。結果、 $\theta$  リズムが誘導されている間に誘導された LTP は、有意に増強される事が明らかになった。また、その増強には局所神経回路内抑制性神経の効果の減少(つまり脱抑制)が関与する事が明らかになった。

### 「最後に」

$\theta$  リズムは、海馬のみならず、脳内、新皮質、視床下部等、様々な場所で観察されている。本研究では記憶学習過程に焦点を当てたが、また  $\theta$  リズムは運動の発現と関係があると考えられている。脳内各種感覚野でも  $\theta$  リズムが観察されるので、感覚統合と運動の発現にも関係している可能性が考えられる。 $\theta$  リズムは、脳内の情報処理過程にとって非常に重要なリズムである事を最後に付け加えておく。

### 「謝辞」

多くのご助言を頂いた九州工業大学神経科学グループの皆様、国際高等研究所数理科学ワークショップ「複雑系の秩序と構造」参加の皆様に、この場をお借りして感謝致します

### 「参考文献」

- 1) Bland, B.H. (1986) Prog. In Neurobiol. 26: 1-54
- 2) Montoya, C.P. (1989) Behavioral Neurosci. 103(1): 106-111
- 3) O'Keefe, J. and Dostrovsky, J. (1971) Brain Res. 34(1): 171-175



- 4) Winson, J. (1978) *Science* 201: 160-163
- 5) Otto, T. et al. (1991) *Hippocampus* 1(2): 181-192
- 6) Gray, C.M. et al. (1989) *Nature* 338(6213): 334-337
- 7) Huerta, P.T. and Lisman, J.E. (1995) *Neuron* 15: 1053-1063
- 8) Natsume, K. and Kometani, K. (1997) *Neurosci. Res.* 27(4): 335-341
- 9) Natsume, K. and Kometani, K. (1997) *Neurosci. Res.* 29(2): 113-120
- 10) Stewart, M. (1990) *TINS* 13(5): 163-168
- 11) Buzsaki, G. (1986) *Brain Res.* 365(1): 125-137
- 12) Konopacki, J. et al. (1987) *Brain Res.* 405: 196-198
- 13) Nicoll, R.A. (1985) *TINS* 8: 533-536
- 14) Behrends, J.C. and Bruggencate, G. (1993) *J. Neurophysiol.* 69(2): 626-629
- 15) 白神洋子、山田大志、夏目季代久、米谷快男児 (1993) *生物物理* 33 S221
- 16) Traub, R.D. et al. (1992) *J. Neurophysiol.* 451: 653-672
- 17) Colom, L.V. et al. (1991) *Hippocampus* 1(4): 381-390
- 18) Heynen, A.J. and Bilkey, D.K. (1991) *NeuroReport* 2: 401-404
- 19) Huerta, P.T. and Lisman, J.E. (1993) *Nature* 364: 723-725
- 20) Perreault, P., Avoli, M. (1991) *J. Neurophysiol.* 65(4): 771-785
- 21) Bragin, A. et al. (1995) *J. Neurosci.* 15(1): 47-60
- 22) Cornell-Bell, A.H. et al. (1992) *Science* 247(4941): 470-473
- 23) Hasselmo, M.E. and Schnell, E. (1994) *J. Neurosci.*, 14(6): 3898-3914
- 24) Hasselmo, M.E. (1997) *MD Computing* 14(3): 181-191
- 25) O'Keefe, J. and Recce, M.L. (1993) *Hippocampus* 3(3): 317-330
- 26) Burgess, N. and O'Keefe, J. (1996) *Hippocampus* 6(6): 749-762
- 27) 森田昌彦 (1989) *信学論 J-720D-II*: 272-288